

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 379 806 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:

10.04.1996 Bulletin 1996/15

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 239/48**, C07D 401/04,
C07D 403/04, A61K 31/505

(21) Application number: 89313595.4

(22) Date of filing: 27.12.1989

(54) Pyrimidines and their pharmaceutical acceptable salts, and their use as medicines

Pyrimidine und deren pharmazeutisch brauchbare Salze und deren Verwendung als Arzneimittel

Pyrimidines et leurs sels acceptables en pharmacie, et leur utilisation comme médicaments

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priority: 29.12.1988 JP 333670/88

23.02.1989 JP 41728/89

23.02.1989 JP 41729/89

(43) Date of publication of application:

01.08.1990 Bulletin 1990/31

(60) Divisional application: 94105018.9

(73) Proprietors:

• MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

Tokyo 100 (JP)

• MITSUI PHARMACEUTICALS, INC.

Tokyo 103 (JP)

(72) Inventors:

• Tomino, Ikuo

Ohtake-shi Hiroshima-ken (JP)

• Takesue, Mitsuyuki

Kuga-gun Yamaguchi-ken (JP)

• Kihara, Noriaki

Iwakuni-shi Yamaguchi-ken (JP)

• Kitahara, Takumi

Ohtake-shi Hiroshima-ken (JP)

• Awaya, Akira

Yokohama-shi Kanagawa-ken (JP)

• Horikomi, Kazutoshi

Mobara-shi Chiba-ken (JP)

• Sasaki, Tadayuki

Mobara-shi Chiba-ken (JP)

• Mizuchi, Akira

Mobara-shi Chiba-ken (JP)

(74) Representative: Cresswell, Thomas Anthony et al
J.A. KEMP & CO.

14 South Square

Gray's Inn

London WC1R 5LX (GB)

(56) References cited:

EP-A- 0 192 783

EP-A- 0 257 102

FR-A- 2 539 414

• PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 11, no. 282
(C-446)[2729], 11 September 1987

• JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1965;
pp. 755-761

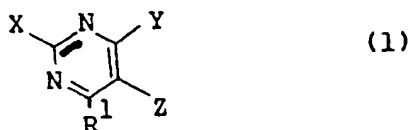
Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

ery, improving and curing of neurological diseases caused by nervous tissues and cells which have to do with perceptive and sensory functions and an autonomic function.

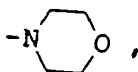
It has been found that the compounds of the invention have biological activities equal to, or higher than, those of isaxonine and mecobalamin as a control as shown in Experimental Examples 1 to 4 and Tables 9 to 14. The toxicity of the compounds of this invention are generally weak as shown in Experimental Example 5. Thus, the compounds of this invention are generally considered to be highly active and highly safe drugs and very useful with weak toxicity.

Claims

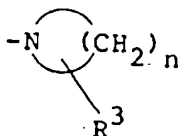
1. A pyrimidine represented by the following formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



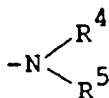
wherein R¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; X represents a group of the formula



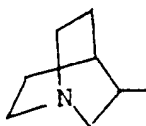
a group of the formula



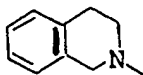
in which R³ corresponds to optional one or at least two identical or different substituents replacing one or at least two hydrogen atoms of identical or different methylene groups, and represents a C₁-C₄ alkyl group, a hydroxyl group, a phenyl group optionally substituted by nitro, a benzyl group, a benzyloxy group, a benzoylamino group, a C₁-C₄ alkylamino group, a di-C₁-C₄ alkylamino group, the HO(C₆H₅)₂C- group, a piperidino group, a hydroxy(C₁-C₄ alkyl) group, the C₆H₅SO₂O- group, a benzoyl group optionally substituted by halogen, a C₁-C₄ alkylsulfonylamide group or a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group, and n is a number of 4, 5, 6 or 7,



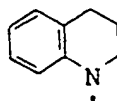
in which R⁴ represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a benzyl group, and R⁵ represents a C₁-C₄ alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a 4-piperidyl group optionally substituted by benzoyl, a phenethyl group, the group



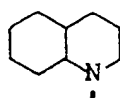
or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro,
a group of the formula



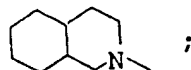
a group of the formula



a group of the formula



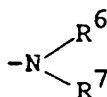
or a group of the formula



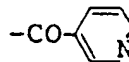
Y represents a group of the formula



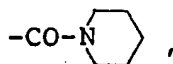
30 wherein R⁹ represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a C₁-C₄ alkoxy group, a C₁-C₄ alkylthio group, or a di-C₁-C₄ alkylamino group, a group of the formula



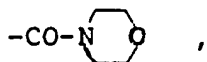
40 wherein R⁶ represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a phenyl group, a benzyl group, a C₁-C₄ alkoxy group or a 2-(N,N-di-methylamino)ethyl group and R⁷ represents a C₁-C₄ alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a cyclohexylcarbonyl group, a 2-furoyl group, a (C₁-C₄ alkoxy) carbonyl group, a cinnamoyl group, a benzyl group, a benzylcarbonyl group, a tosyl group, a phenoxyacetyl group, a di-C₁-C₄ alkylcarbamoyl group, a group of the formula



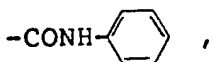
a group of the formula



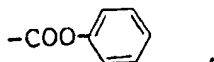
a group of the formula



a group of the formula

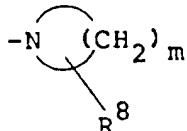


a group of the formula



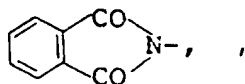
a 4-C₁-C₄ alkylpiperazyl group, or a benzoyl group optionally substituted by halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, benzoylamino or phenyl, provided that when R⁶ is a hydrogen atom, R⁷ is a benzoyl group,

a group of the formula

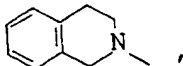


wherein R⁸ corresponds to an optional substituent replacing the hydrogen atom of the methylene group, and represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a phenyl group or a benzyl group, and m is a number of 4, 5, 6 or 7,

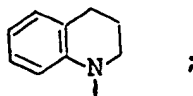
a group of the formula



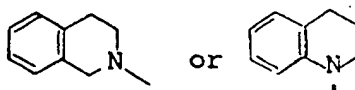
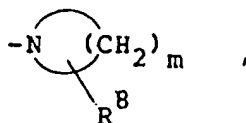
a group of the formula



or a group of the formula



and Z represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group; provided that Y represents -CH₂R⁹ only when Z is a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group; that R⁴ represents a hydrogen atom and R⁵ represents a C₁-C₄ alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a phenethyl group or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro, only when Y represents CH₂R⁹ and Z represents a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group; and that Y can be

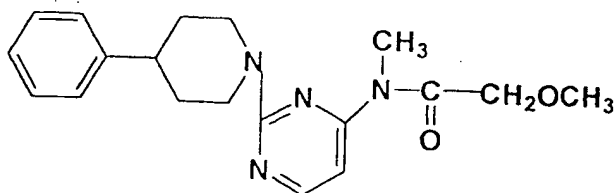


only when X is



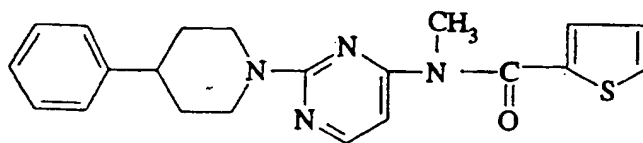
and R⁴ is a C₁-C₄ alkyl group.

2. A compound according to claim 1 in which the pharmaceutically acceptable salt is selected from hydrochlorides, hydrobromides, bisulfites, phosphates, acidic phosphates, acetates, maleates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, glucanates, methanesulfonates, p-toluene-sulfonates, naphthalenesulfonates and quaternary ammonium salts.
3. A compound of formula



or the p-toluenesulfonate thereof.

4. A compound of formula



or the p-toluenesulfonate thereof.

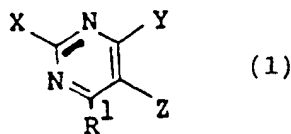
5. A therapeutical composition for use in the treatment of neurological diseases comprising a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 as an active ingredient.

6. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4, in the preparation of a pharmaceutical composition containing said compound or salt as active ingredient for use in the treatment of neurological diseases.

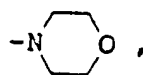
7. A compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 for use in the treatment of neurological diseases.

Patentansprüche

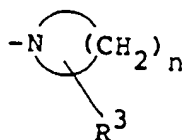
1. Pyrimidin, angegeben durch die folgende Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon



wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet; X eine Gruppe der Formel

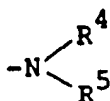


eine Gruppe der Formel

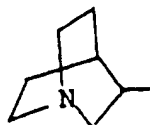


in der R³ gegebenenfalls einem oder mindestens zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten entspricht, die ein oder mindestens zwei Wasserstoffatome der gleichen oder von unterschiedlichen Methylengruppen ersetzen und eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Nitro, eine Benzylgruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Benzoylaminogruppe, eine C₁-C₄-Alkylaminogruppe, eine Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe, die Gruppe HO(C₆H₅)₂C-, eine Piperidinogruppe, eine Hydroxy(C₁-C₄-alkyl)-Gruppe, die Gruppe C₆H₅SO₂O-, eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, eine C₁-C₄-Alkylsulfonylamidgruppe oder eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet und n eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist,

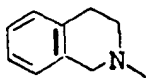
eine Gruppe der Formel



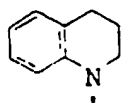
in der R⁴ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet, R⁵ eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine 4-Piperidylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Benzoyl, eine Phenethylgruppe, die Gruppe



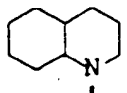
oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, bedeutet, eine Gruppe der Formel



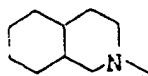
eine Gruppe der Formel



eine Gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel

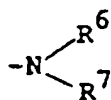


bedeutet; Y eine Gruppe der Formel

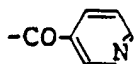


wobei R⁹ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine C₁-C₄-Alkylthio-
gruppe oder eine Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe ist,

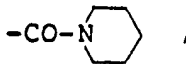
eine Gruppe der Formel



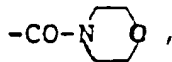
in der R^6 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppe oder eine 2-(N,N-Di-methylamino)ethylgruppe ist und R^7 eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, eine 2-Furoylgruppe, eine ($\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy)carbonylgruppe, eine Cinnamoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Benzylcarbonylgruppe, eine Tosylgruppe, eine Phenoxyacetylgruppe, eine Di- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylcarbamoylgruppe, eine Gruppe der Formel



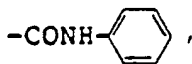
eine Gruppe der Formel



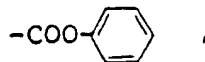
eine Gruppe der Formel



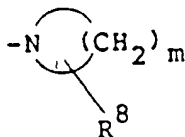
eine Gruppe der Formel



eine Gruppe der Formel

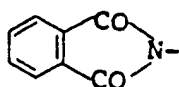


eine 4- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylpiperazylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Nitro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Amino, Benzoylamino oder Phenyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß, wenn R^6 ein Wasserstoffatom ist, R^7 eine Benzoylgruppe ist, eine Gruppe der Formel

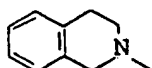


wobei R^8 einem gegebenenfalls das Wasserstoff der Methylengruppe ersetzenden Substituenten entspricht und ein Wasserstoffatom eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet und m eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist,

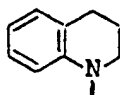
eine Gruppe der Formel



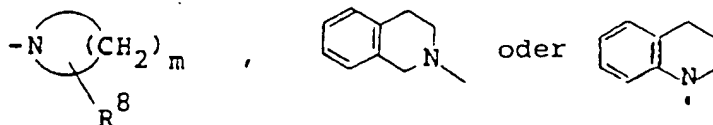
eine Gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel



bedeutet und Z ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß Y nur dann -CH₂R⁹ bedeutet, wenn Z eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe ist; daß R⁴ ein Wasserstoffatom bedeutet und R⁵ nur dann eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenethylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, ist, wenn Y CH₂R⁹ bedeutet und Z eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe ist und daß Y nur dann



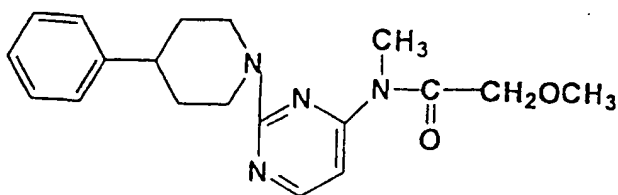
sein kann, wenn X



bedeutet und R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist.

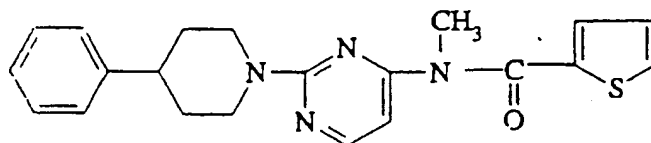
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz ausgewählt ist aus Hydrochloriden, Hydrobromiden, Bisulfiten, Phosphaten, sauren Phosphaten, Acetaten, Maleaten, Fumaraten, Succinaten, Lactaten, Tartraten, Benzoaten, Citraten, Gluconaten, Methansulfonaten, p-Toluolsulfonaten, Naphthalinsulfonaten und quaterinären Ammoniumsalzen.

3. Verbindung der Formel



oder das p-Toluolsulfonat davon.

4. Verbindung der Formel



oder das p-Toluolsulfonat davon.

5. Therapeutisches Mittel zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen, umfassend eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Wirkstoff.
6. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels, enthaltend die Verbindung oder das Salz als wirksamen Bestandteil zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.
7. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.

Revendications

1. Pyrimidine représentée par la formule (1) ci-dessous, ou sel d'une telle pyrimidine, acceptable en pharmacie :

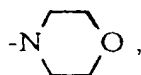


formule dans laquelle :

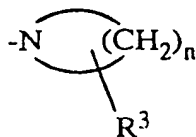
R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄;

X représente :

- un groupe de formule

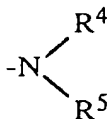


- un groupe de formule

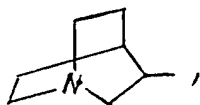


dans laquelle R^3 correspond à un éventuel substituant ou au moins deux éventuels substituants identiques ou différents, qui remplacent un atome d'hydrogène ou au moins deux atomes d'hydrogène du même groupe méthylène ou de différents groupes méthylène, et représente un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe hydroxy, un groupe phényle portant éventuellement un substituant nitro, un groupe benzyle, un groupe benzyloxy, un groupe benzoylamino, un groupe (alkyle en C_{1-4})-amino, un groupe di(alkyle en C_{1-4})-amino, un groupe de formule $HO(C_6H_5)_2C-$, un groupe pipéridino, un groupe hydroxyalkyle en C_{1-4} , un groupe de formule $C_6H_5SO_2O-$, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, un groupe (alkyle en C_{1-4})-sulfonamido, ou un groupe (alcoxy en C_{1-4})-carbonyle, et n représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

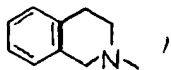
- un groupe de formule



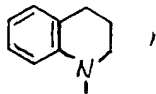
dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} ou un groupe benzyle, et R^5 représente un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe 4-pipéridyle portant éventuellement un substituant benzoyle, un groupe phénéthyle, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, ou un groupe de formule



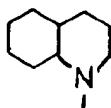
- un groupe de formule



- un groupe de formule

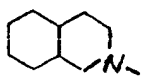


- un groupe de formule



ou

- un groupe de formule



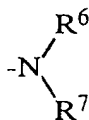
Y représente :

- un groupe de formule

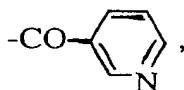


dans laquelle R^9 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe alcoxy en C_{1-4} , un groupe alkylthio en C_{1-4} ou un groupe di-(alkyle en C_{1-4})-amino,

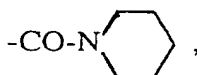
- un groupe de formule



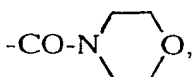
dans laquelle R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe alcoxy en C_{1-4} ou un groupe 2-(N,N-diméthylamino)éthyle, et R^7 représente un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe cyclohexylcarbonyle, un groupe 2-furoyle, un groupe (alcoxy en C_{1-4})-carbonyle, un groupe cinnamoyle, un groupe benzyle, un groupe benzylcarbonyle, un groupe tosyle, un groupe phénoxyacétyle, un groupe di-(alkyle en C_{1-4})-carbamyle, un groupe de formule



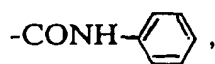
un groupe de formule



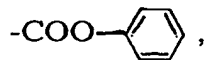
un groupe de formule



un groupe de formule

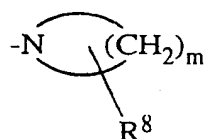


un groupe de formule



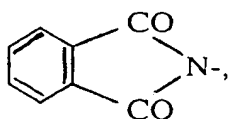
un groupe 4-(alkyle en C₁₋₄)-pipérazinyle, ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, nitro, alkyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, amino, benzoylamino ou phényle, sous réserve que, si R⁶ représente un atome d'hydrogène, R⁷ représente un groupe benzoyle,

un groupe de formule

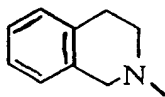


dans laquelle R⁸ correspond à un éventuel substituant qui remplace un atome d'hydrogène d'un groupe méthylène et représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe phényle ou un groupe benzyle, et m représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

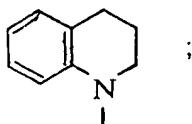
un groupe de formule



un groupe de formule



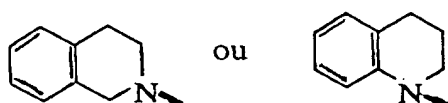
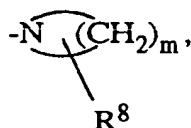
ou un groupe de formule



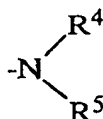
et

Z représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁₋₄ ou un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
sous réserve ;

- que Y ne représente -CH₂R⁹ que si Z représente un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
- que R⁴ ne représente un atome d'hydrogène et R⁵ ne représente un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe phénéthyle ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, que si Y représente -CH₂R⁹ et Z représente un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
- et que Y ne peut représenter un groupe de formule



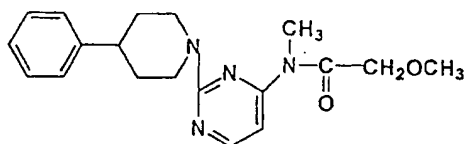
que si X représente



et R⁴ représente un groupe alkyle en C₁₋₄

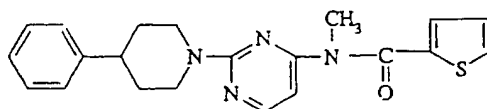
2. Composé conforme à la revendication 1, dont le sel acceptable en pharmacie est choisi parmi les chlorhydrates, bromhydrates, bisulfites, phosphates, phosphates acides, acétates, maléates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, gluconates, méthanesulfonates, p-toluènesulfonates et naphthalènesulfonates et les sels d'ammonium quaternaire.

3. Composé de formule



ou son p-toluènesulfonate.

4. Composé de formule



ou son p-toluènesulfonate.

5. Composition thérapeutique destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques, qui contient, en tant qu'ingrédient actif, un composé ou un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4.
- 5 6. Emploi d'un composé ou d'un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui contient, en tant qu'ingrédient actif, ledit composé ou sel et qui est destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques.
7. Composé ou sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, destiné à être employé dans le traitement de maladies neurologiques.

10-

15

20

25

30

35

40

45

50

55

This Page Blank (uspto)